

Aus der Geburtshilflich-gynäkologischen Klinik des Kantonsspitals Liestal
Chefarzt: Prof. R. Wenner

Geschlechtschromatinbefund und klinischer Verlauf bei Mammakarzinomen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

von

CLAUDE DESCŒUDRES

von Basel

Basel 1968
Druck von Schwabe & Co., Basel

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Geburtshilflich-gynäkologischen Klinik des Kantonsspitals Liestal
Chefarzt: Prof. R. Wenner

Geschlechtschromatinbefund und klinischer Verlauf bei Mammakarzinomen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

von

CLAUDE DESCŒUDRES

von Basel

Basel 1968
Druck von Schwabe & Co., Basel

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf
Antrag von Prof. Dr. R. WENNER.

Tag der Promotion: 28. April 1967

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. F. KOLLER



BARR und BERTRAM [6] haben vor bald zwanzig Jahren als erste das Geschlechtschromatin¹ beschrieben, und seit mehr als zehn Jahren erscheinen Publikationen über Gchr.befunde bei benignen und malignen Tumoren. Deren Ergebnisse sind teilweise widersprüchlich ausgefallen, namentlich in Bezug auf die therapeutischen Folgen je nach Gchr.befund, so daß heute manche Ärzte den Sinn einer solchen Untersuchung anzweifeln. Die vorliegende Arbeit möchte auf den Wert von neuen, verfeinerten Gchr.diagnosen für die Beurteilung von Mammakarzinomen hinweisen.

Vier Fragen sollen vor allem auf Grund der unten dargestellten Ergebnisse beantwortet werden:

1. Sind abnorme Gchr.befunde in Mammakarzinomen ein charakteristisches Merkmal solcher Tumoren, und welche karyologischen Veränderungen liegen dem wechselnden Gchr.vorkommen zugrunde?

2. Zeigen die karyologischen Veränderungen eine Beziehung zum pathohistologischen Bild, sind also bestimmten histologischen Karzinomformen auch bestimmte Gchr.befunde zuzuordnen?

¹ Im folgenden mit «Gchr.» abgekürzt.

Haben die karyologischen Veränderungen einen Einfluß auf die Malignität eines Mammatumors?

3. Haben die karyologischen Veränderungen, die ihren Ausdruck in den verschiedenen Gchr.bildern finden, eine Bedeutung für den klinischen Verlauf des Mammakarzinoms, insbesondere für die Überlebenszeit?

4. Können wir auf Grund der vorliegenden Untersuchungen etwas über die Hormonsensibilität der Mammakarzinome in Abhängigkeit vom Gchr.-befund aussagen?

Material und Methodik

Der vorliegenden Arbeit liegen die cytologischen Untersuchungen zugrunde, welche von A. KALLENBERGER u. Mitarb. auf Anregung von Prof. R. WENNER seit 1963 durchgeführt werden [24–27, 55].

Die Untersuchungen wurden an 190 Patientinnen durchgeführt, die vorwiegend in den Kliniken von Basel und Umgebung wegen Mammakarzinoms operiert wurden. 80 Fälle aus den Jahren 1958–1960 waren von Prof. H. P. KLINGER (jetzt New York, Albert Einstein-Universität) und Prof. G. WOLF-HEIDEGGER gesammelt worden (Gruppe A), die andern Fälle (Gruppe B) stammen aus den Jahren 1963–1965. Das für die Gchr.-diagnose benützte Material ist fast ausschließlich aus dem Primärtumor bei der Probe-excision oder bei der Ablatio mammae gewonnen worden. In zwei Fällen wurde das Material erst bei der Autopsie entnommen, in einem Fall liegt nur die Untersuchung eines axillären Lymphknotens vor.

Die Gchr.diagnosen wurden von A. KALLENBERGER an feulgengefärbten Schnittpräparaten (Material aus den Jahren 1958–1960) oder an Schnitt- und Abtupfpräparaten (Material ab 1963) durchgeführt. Sie unterscheidet folgende Tumorzellkerne:

1. Kerne mit einem Geschlechtschromatinkörperchen in typischer Lage (der Kernmembran oder dem Nucleolus anliegend) = geschlechtschromatinpositive Kerne (+ K.).

2. Kerne mit zwei und mehr Geschlechtschromatinkörperchen in typischer Lage oder mit zwei und mehr großen Chromozentren = heterochromatinreiche Kerne (++ K.).

3. Kerne ohne Geschlechtschromatinkörperchen = geschlechtschromatinnegative Kerne (— K.).

Auf Grund der Gchr.diagnosen wurden die Karzinome in Anlehnung an KALLENBERGER [24] in folgende vier Gruppen eingeteilt:

I. Geschlechtschromatinpositive Karzinome (+ Ka.) = Karzinome mit über 30% geschlechtschromatinpositiven Kernen.

II. Geschlechtschromatinarme Karzinome [(+) Ka.] = Karzinome mit 10–30% geschlechtschromatinpositiven Kernen.

III. Geschlechtschromatinnegative Karzinome (— Ka.) = Karzinome mit weniger als 10% geschlechtschromatinpositiven Kernen.

IV. Heterochromatinreiche Karzinome (++ Ka.) = Karzinome mit über 20% Kernen mit zwei oder mehr Geschlechtschromatinkörperchen (heterochromatinreichen Kernen).

Mosaiktumoren, d. h. Karzinome, die je nach untersuchter Region einen andern Gchr.befund aufweisen, wurden in die am stärksten von der Norm abweichende Gchr.-gruppe eingeteilt. So wird ein Karzinom mit gchr.positiven und heterochromatinreichen Anteilen als heterochromatinreiches Karzinom (Gruppe IV) geführt, ein anderes mit gchr.armen und -negativen Regionen als gchr.negativer Tumor (Gruppe III). Durch dieses Vorgehen soll eine allzu starke Aufsplitterung des Materials verhindert werden. Außerdem glauben wir uns berechtigt, analog dem Vorgehen des Pathologen die am stärksten von der Norm abweichenden cytologischen Merkmale als die für das biologische Verhalten des Karzinoms entscheidenden Eigenschaften zu betrachten.

Katamnestiche Untersuchungen. Von jeder Patientin versuchten wir, an Hand der Krankengeschichte und der Nachsorgekarte eine kurze Allgemein- und eine möglichst ausführliche Tumoranamnese zu erhalten. Diese umfaßt: Lokalisation des Tumors, Vorbehandlung (Radiotherapie, Hormone, Cytostatica), Metastasen (Zeitpunkt des Auftretens, Lokalisation) und deren Behandlung, Remissionen, schließlich Überlebenszeit bzw. Befund bei der letzten Nachkontrolle, Todesursache und wenn möglich Sektionsbefund.

Ergebnisse

Die bearbeiteten 190 Fälle verteilen sich auf die 4 oben beschriebenen cytologischen Gruppen wie folgt:

Gruppe I (+ Ka.): 48 Fälle (25,3%)

Gruppe II ([+] Ka.): 35 Fälle (18,5%)

Gruppe III (— Ka.): 34 Fälle (17,7%)

Gruppe IV (++ Ka.): 73 Fälle (38,5%)

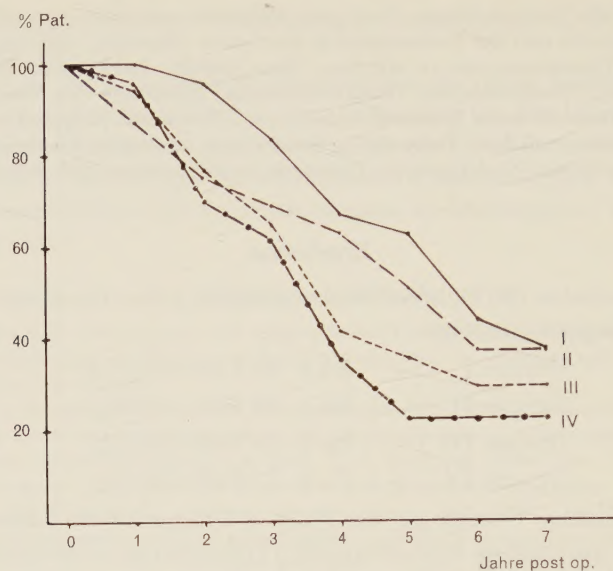
Das zahlenmäßige Überwiegen der Fälle in Gruppe IV ist dadurch zu erklären, daß die meisten Mosaiktumoren (Tumoren mit mindestens zwei im Gehr.befund sich unterscheidenden Anteilen) heterochromatinreiche Gebiete aufweisen und zu dieser Gruppe gerechnet werden, wie oben begründet.

Der größte Teil unserer Fälle, nämlich 166 oder 87%, wurde einer Radikalooperation (Halsted) unterzogen. Ein kleiner Teil nur wurde durch einfache Mammaamputation oder Tumorexcision behandelt. 127 Patientinnen (66,8%) erhielten nach der Operation eine Röntgen- oder Telekobaltbestrahlung des Operationsgebietes und der Lymphabflußwege. 16 Patientinnen wurden vor und nach der Operation bestrahlt.

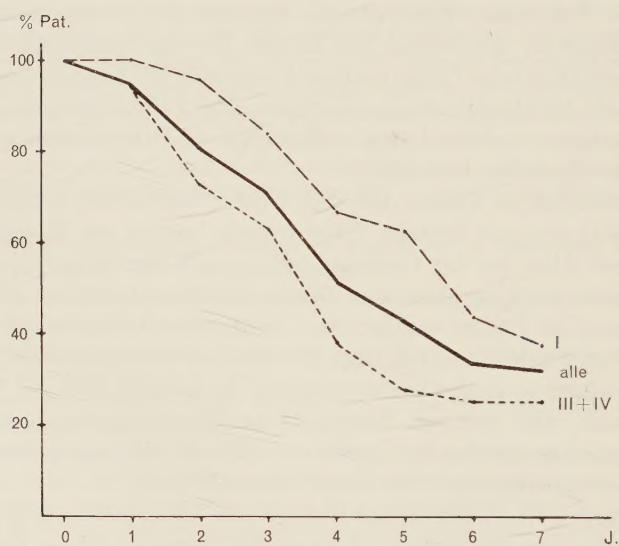
Es ist wesentlich zu wissen, daß kein Unterschied in der Behandlung der einzelnen Gehr.gruppen besteht. Ebenso wenig besteht ein Zusammenhang zwischen dem Alter bei der Diagnosestellung und den Gehr.gruppen.

Abhängigkeit des Überlebens vom Geschlechtschromatinbefund (Abb. 1). — Bei den ersten 80 Fällen, welche über mindestens 5 Jahre nach der Operation verfolgt werden konnten, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 42,5% ohne Unterschied je nach Operationsweise. Es handelt sich um eine gereinigte Statistik, also nur um Todesfälle an Mammakarzinom und seinen Folgen. Verglichen mit den bei LEWISON u. Mitarb. [31] angegebenen Zahlen halten sich die unsrigen im statistischen Normbereich.

Nach 5 Jahren überleben in der Gruppe I (+ Ka.) 62,5% gegenüber nur 21,7% Patientinnen der Gruppe IV (++ Ka.). Gruppe III (— Ka.) verhält sich durchwegs fast ebenso schlecht, während sich die Gruppe II ([+] Ka.) intermediär, ungefähr dem Mittel entsprechend, darstellt. Auf den folgenden Diagrammen wurden deshalb zur klareren Darstellung die Gruppen III und IV zusammengengenommen und Gruppe II als nahezu dem Durchschnitt entsprechend ausgelassen. — Nach der 5-Jahres-Grenze konvergieren die Ab-

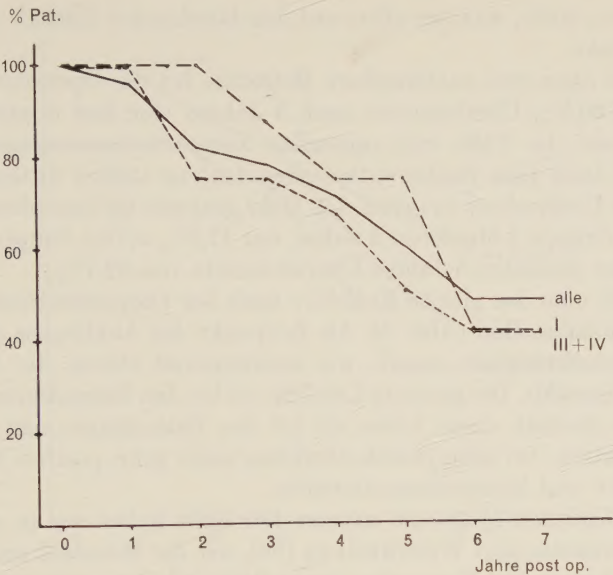


a

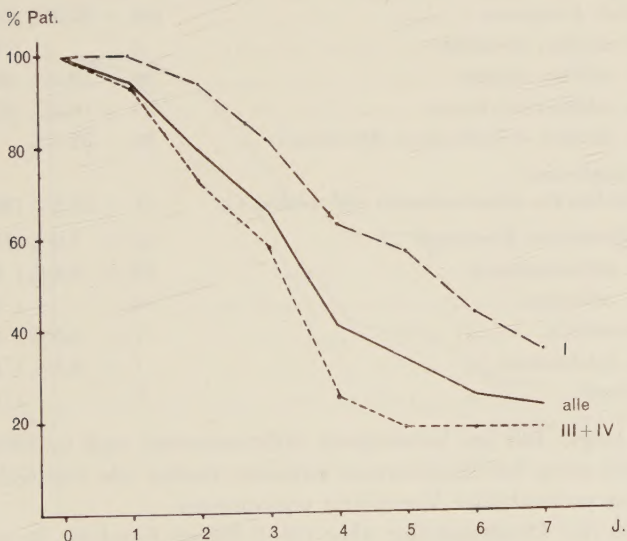


b

Abb. 1. Absterbekurven von 80 Patientinnen mit Mammakarzinom. Aufteilung nach Geschlechtschromatingruppen.



a



b

Abb. 2. Absterbekurven von 80 Mammakarzinompatientinnen, aufgeteilt nach Geschlechtschromatingruppen. - a) Ohne regionale Lymphknotenmetastasen bei der Operation: 28 Fälle = 35%. - b) Mit regionalen Lymphknotenmetastasen bei der Operation: 52 Fälle = 65%.

sterbekurven stark, was vor allem auf den fälschenden Einfluß der kleinen Zahlen beruht.

Die Fälle ohne jede nachweisbare Metastase bei der Operation (Abb. 2a) haben mit 60,5% Überlebenden nach 5 Jahren eine fast doppelt so gute Prognose wie die Fälle mit *regionalen Lymphknotenmetastasen* (32,5%) (Abb. 2b). Auch diese Zahlen entsprechen den von andern Autoren angegebenen. Der Unterschied zwischen den Gchr.gruppen ist besonders deutlich: 56,2% der Gruppe I überleben 5 Jahre, nur 17,9% in den Gruppen III und IV, bei einer gesamten 5-Jahres-Überlebensrate von 32,7%.

Unterteilt man das gleiche Kollektiv nach der *Ovarialfunktion*, so erhält man ein ähnliches Bild (Abb. 3). Als Zeitpunkt des Abklingens der hormonalen Eierstocktätigkeit wurde, wie international üblich, die Menopause + 5 Jahre gewählt. Die gesamte Letalität ist bei den Patientinnen nach der Menopause deutlich etwas höher als bei den Patientinnen mit erhaltener Ovarialfunktion; bei allen jedoch überleben mehr gchr.-positive Karzinome als -negative und heterochromatinreiche.

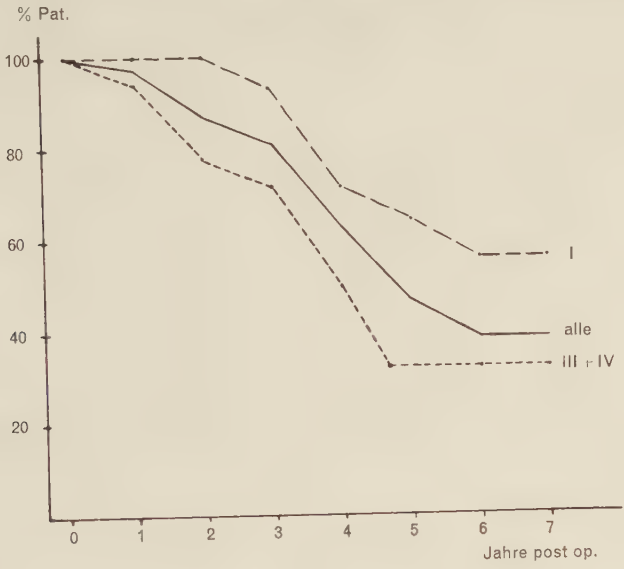
Die *histologischen Diagnosen* unserer 190 Fälle haben wir in Anlehnung an VON ALBERTINI und WERTHEMANN [56], der die Mehrzahl unserer Fälle untersucht hat, in drei Kategorien eingeteilt (in Klammern die bei WERTHEMANN 1961 angegebenen Prozentzahlen):

1. Solide Karzinome	124 = 65,3% (55,0%)
Ca. solidum medullare	0 (0,1%)
Ca. solidum simplex	25 = 13,2% (23,9%)
Ca. solidum scirrhosum	37 = 19,5% (31,0%)
Ca. simplex et scirrhosum (Mischform)	62 = 32,6%
2. Mischformen	
zwischen Ca. adenomatosum und solidem Ca.	51 = 26,8% (30,0%)
3. Differenzierte Karzinome	15 = 7,9% (15,0%)
Ca. adenomatosum	13 = 6,9% (8,0%)
Ca. cribrosum	0 (0,3%)
Comedo-Ca.	1 = 0,5% (3,3%)
Ca. gelatinosum	1 = 0,5% (1,7%)
Andere	0 (1,7%)

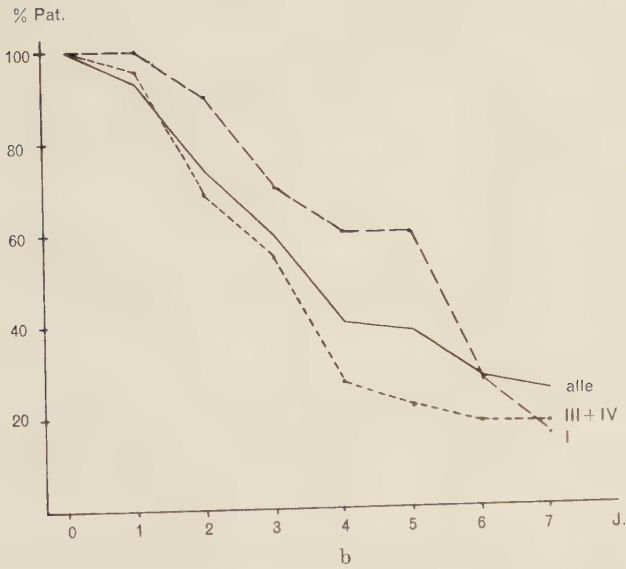
Abb. 4 zeigt, daß bei histologisch differenzierten und undifferenzierten Karzinomen sowie bei Mischformen zwischen beiden alle vier Gchr.gruppen in ähnlicher prozentualer Verteilung vorkommen.

Auch bei der Untersuchung über die 5-Jahres-Letalität je nach histologischem Befund zeigte unsere Gruppe I durchwegs eine bessere Prognose als die Gruppen III und IV. *Statistisch signifikant ist die bessere Prognose der Gruppe I gegenüber Gruppen III und IV bei den histologisch undifferenzierten Karzinomen mit Lymphknotenmetastasen bei der Operation.*

Auftreten von Metastasen. – Die Häufigkeit von Metastasen und Recidiven



a



b

Abb. 3. Absterbekurven von 80 Mammakarzinompatientinnen, aufgeteilt nach Geschlechtschromatingruppen. – a) Vor der Menopause bis 5 Jahre danach: 38 Fälle = 47,5%. – b) Ab 5 Jahren nach der Menopause: 42 Fälle = 52,5%.

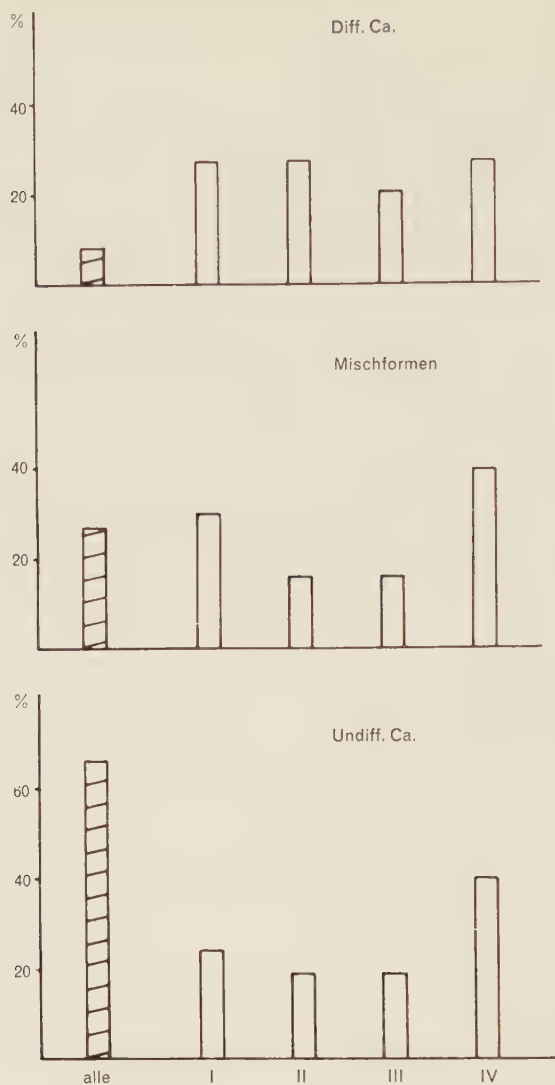


Abb. 4. Histologie und Geschlechtschromatinbefund bei 190 Mammakarzinomen.

verteilt sich ziemlich gleichmäßig über alle vier Gchr.gruppen, wenn auch der Prozentsatz der Fälle ohne jede Fernmetastase in der Gruppe I etwas höher liegt als in den andern. Auffallend ist aber, wie sowohl ossäre als auch parenchymatöse Metastasen je nach Gchr.befund in sehr verschiedenem Abstand nach der Diagnose auftreten (Abb. 5 und 6). Mit «Auftreten» ist der Zeitpunkt des ersten klinisch gesicherten Nachweises gemeint. Bei den

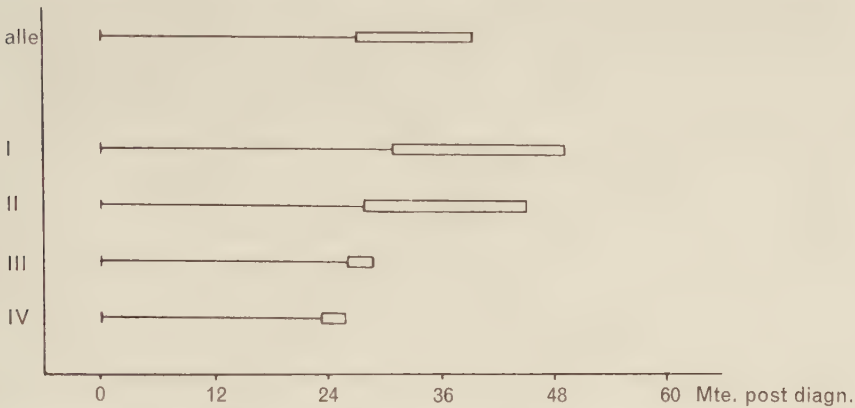


Abb. 5. Auftreten ossärer Metastasen und Überleben bei 28 von 80 Mammakarzinompatientinnen.

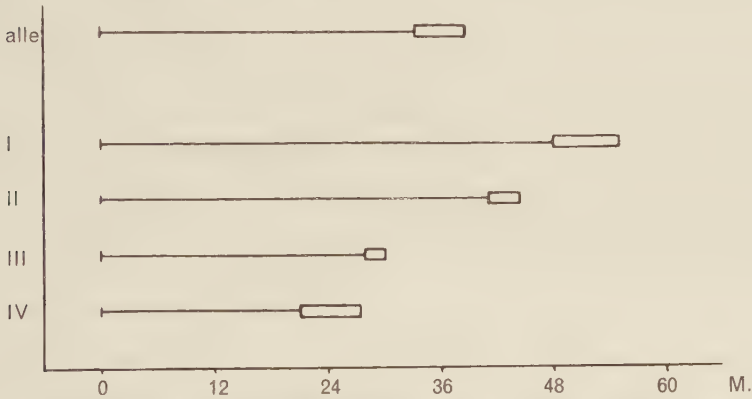


Abb. 6. Auftreten von Parenchymmetastasen (Leber, Lunge, Gehirn) und Überleben bei 36 von 80 Mammakarzinompatientinnen.

gchr.positiven und -armen Karzinomen tritt die hämatogene Metastasierung nicht nur wesentlich später ein als bei den -negativen oder heterochromatinreichen, sondern sie führt auch weniger rasch zum Tode.

Hormonelle und cytostatische Therapie. – 65 unserer 190 Fälle wurden mit Androgenen, 18 mit Östrogenen behandelt.

Wir zählen die kleine Anzahl von Patientinnen, welche nur mit anabolen Steroiden behandelt worden sind, ebenfalls zur Androgentherapie, da diese Mittel entsprechend ihrer androgenen Komponente wirken [39].

Abb. 7 zeigt den Einfluß der Androgentherapie auf die Überlebensdauer von Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen bei der Operation, je nach Gchr.befund. 29 nur mit Androgenen behandelte Patientinnen, wovon

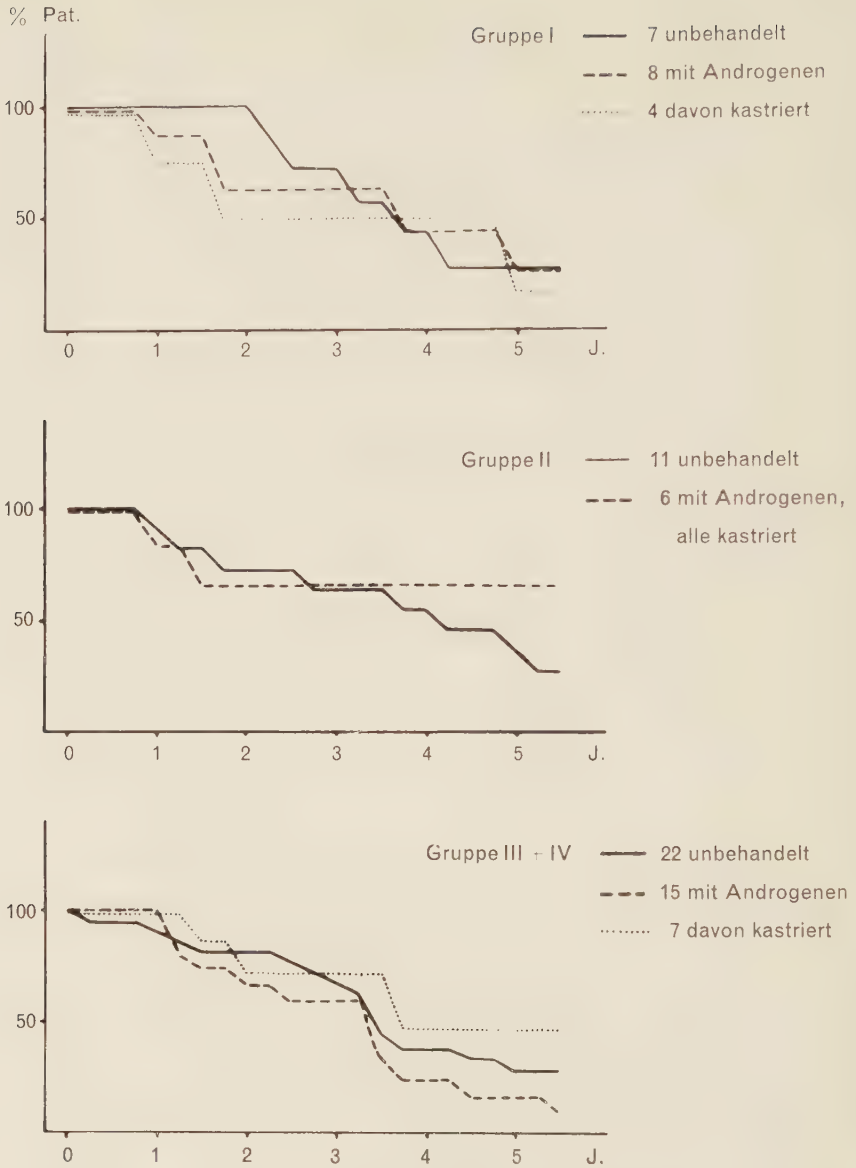


Abb. 7. Absterbekurven von 29 über 5 Jahre beobachteten Mammakarzinompatientinnen mit androgener Therapie (17 davon ovariectomiert), verglichen mit denjenigen 40 anderer ohne hormonelle Behandlung, in Abhängigkeit vom Geschlechtschromatinbefund.

17 ovariectomierte, werden 40 anderen ohne jede medikamentöse Behandlung nach der Operation gegenübergestellt. Bei der enorm stark variierenden Dauer und Intensität der medikamentösen Therapie eignen sich zum Vergleich die kastrierten Frauen am besten.

<i>Androgentherapie:</i>	Ovariectomie	22 Fälle
	Rö-Kastration	3 Fälle
Nur medikamentös:	Perandren	31 Fälle
	Ultrandren	
	Triolandren	
	Testoviron	
	Dianabol	9 Fälle
	Durabolin	
	Primobolan	

In Gruppe I überleben nach 5 Jahren 29% unbehandelte und 25% ovariectomierte Frauen. In den Gruppen III + IV sind es ebenfalls 29% unbehandelte, dagegen 46% kastrierte. Bei Berücksichtigung der ziemlich kleinen Patientinnenzahlen sieht man doch in allen Gchr.gruppen einen einigermaßen parallelen Verlauf der Absterbekurven. Von einer je nach Gchr.befund eindeutig besseren oder schlechteren Wirkung der androgenen Therapie ist jedenfalls in unserem Material keine Rede.

Bei der geringen Anzahl von Fällen und der Verschiedenheit der Dosierung sowie der Behandlungsdauer kann über den Erfolg einer *Östrogentherapie* beim metastasierenden Mammakarzinom an Hand unserer Fälle nichts ausgesagt werden. Ebensowenig läßt sich etwas über die Wirksamkeit der *Cytostatica* ableiten.

Diskussion

1. Mammakarzinome zeigen recht häufig abnorme Gchr.befunde. Eine Übersicht über das gesamte Schrifttum ergibt, daß mehr als ein Drittel aller Mammakarzinome ein stark reduziertes Vorkommen von Kernen mit Geschlechtschromatin aufweist (TAVARES in [35]).

BARE und MOORE [17] nahmen schon in ihrer ersten Publikation über Gchr. in malignen Tumoren 1957 an, daß das Fehlen des Sex-body nicht Ausdruck einer Geschlechtsumkehr, sondern einer Zellanomalie sei. Ebenso interpretierte TAVARES [51, 52] das Fehlen des Gchr. in Tumorzellen als Zeichen der Unreife und Entartung. Beweise dafür, daß der Gchr.befund in Tumoren eine enge Beziehung zum Chromosomenkomplement hat, erbrachte ATKIN [2, 3] auf Grund von DNA-Bestimmungen an Cervixkarzinomen. Ebenfalls mit Hilfe von DNA-Bestimmungen konnte KALLENBERGER [26] feststellen, daß in Mammakarzinomen die Abnahme der einfach gchr.-positiven Kerne dem Verlust an annähernd diploiden Kernen parallel geht. Entsprechend haben gchr.negative Karzinome fast ausschließlich hypo-

tetraploide Zellkerne. Karzinome mit hohem Prozentsatz an Kernen mit 2 und mehr Gehr-Körperchen bzw. mit 2 und mehr großen Chromozentren sind polyploide und vor allem aneuploide Tumoren mit annähernd tetraploiden (hypo- bis hypertetraploiden) Zellkernen.

Es dürfte somit feststehen, daß nicht die Änderung des Kerngeschlechts durch Verlust eines X-Chromosoms für das Fehlen des Gehr. in Tumorzellen verantwortlich ist. Vielmehr führt die Aneuploidie des Tumors dazu, daß das spät replizierte X-Chromosom nicht mehr in seiner kondensierten Form in Erscheinung tritt. Der Mechanismus dieses abnormen Verhaltens ist vorerst ungeklärt.

Kerne mit 2 und mehr Chromozentren kommen als echte polyploide Zellen in der Leber (REICHA [45, 46]) und im menschlichen Amnion (KLEINER und SCHWABACHER [29, 30]) vor, deren DNA-Werte betragen ein Vielfaches des normalen Wertes diploider Kerne. In Karzinomen liegen die DNA-Werte meistens über oder unter dem Wert für tetraploide Kerne. Oft finden sich in solchen Zellkernen bedeutend mehr Chromozentren als der Zahl der beim gemessenen DNA-Wert wahrscheinlichen X-Chromosomen entspricht, so daß angenommen werden muß, daß auch autosomales Material in solchen Zellkernen große Chromozentren bildet.

Die Beschreibung der eindeutig angeführten vier Gehr.-gruppen, in welche die untersuchten Mammarkarzinome eingeteilt sind, kann um weitere karyologische Charakteristika bereichert werden:

Gruppe I: Geschlechtschromatinpositive Karzinome sensu strictiore sind annähernd diploide Karzinome mit relativ kleinen Zellkernen (kaum größer als solche normalen Mammapatheli). Feinere chromosomale Veränderungen sind möglich, aber der Ploidiegrad ist nicht grob verändert.

Gruppe II: Geschlechtschromatinarme Karzinome enthalten neben annähernd diploiden auch höherploide Zellkerne. Die Kerngröße ist variabler, immerhin ist ein hoher Anteil an kleinen Zellkernen vorhanden. Diese Karzinome bilden den Übergang zur Gruppe III.

Gruppe III: Geschlechtschromatinnegative Karzinome setzen sich vorwiegend aus großen, annähernd tetra- und höherploiden Zellen zusammen (Beobachtungen über Kerngröße siehe auch ATKIN [3] und GROVE u. Mitarb. [18]).

Gruppe IV: Heterochromatinreiche Karzinome haben vorwiegend große, hypo- bis hypertetraploide Zellen, deren Kerne durch das Vorkommen von mehreren großen Chromozentren imponieren.

Gruppen III und IV können als annähernd tetraploide Tumoren den annähernd diploiden der Gruppe I gegenübergestellt werden.

Die Antwort auf die erste Frage nach der Bedeutung des Gehr.-befundes in Mammarkarzinomen lautet somit: *Der Geschlechtschromatinbefund gibt einen Hinweis auf die größere chromosomale Gegebenheiten in den Tumorzellen. Er gestattet eine Schätzung des Ploidiegrades eines Tumors und hilft insofern*

möglicherweise auch in prognostischer Hinsicht Rückschlüsse zu (ATKIN und RICHARDS [4]), als der Verlust der Euploidie als Zeichen der cellulären Entdifferenzierung zu werten ist (KALLENBERGER [26]).

2. BARR und MOORE [17] erwähnen schon 1957, daß in wenig differenzierten, anaplastischen Tumoren auch wenig Zellkerne mit Gchr. gefunden werden; sie konnten jedoch keine Relation zwischen Gchr.bild und Malignitätsgrad finden. Zu ähnlichen Resultaten gelangen ZANELLA u. Mitarb. [57] und MOEBIUS und KONRATH [33], während REGELE u. Mitarb. [43], BACIC [5] sowie FIERZ und HEDINGER [13] vor allem darauf hinweisen, daß gchr.-positive und -negative Karzinome bei allen histologischen Tumorformen vorkommen.

Wir können diese Ergebnisse an Hand des vorliegenden Materials nur bestätigen; innerhalb jeder pathohistologischen Gruppe finden sich alle möglichen Gchr.bilder. Wie MOEBIUS und KONRATH finden auch wir in den an sich seltenen hochdifferenzierten Karzinomen mehr gchr.positive Kerne als in der Gruppe der undifferenzierten Tumoren.

Zusammenfassend können wir festhalten, daß *die Geschlechtschromatinveränderungen nicht an einen bestimmten histologischen Tumortyp gebunden sind, daß aber histologisch hochdifferenzierte Karzinome etwas häufiger normale Geschlechtschromatinbefunde aufweisen als histologisch entdifferenzierte*. Da wir den Verlust des normalen Gchr.bildes als Zeichen der cellulären Entdifferenzierung interpretieren, müssen wir folgern, daß sich diese cytologische Entdifferenzierung der histologischen auflagert und die Prognose der Mammakarzinome zusätzlich beeinflusst.

3. Die Frage nach einer Beziehung zwischen dem Gchr.befund und der Prognose eines Mammakarzinoms ist im Problemkomplex des Gchr. in malignen Tumoren von entscheidender Bedeutung.

GROSS u. Mitarb. [20] stellen fest, daß gchr.negative Karzinome mit 20% Überlebenden nach 5 Jahren eine schlechtere Prognose haben als -positive mit 44% überlebenden Patientinnen. Dies gilt auch, wenn die Karzinome nach Steinthal-Stadien getrennt betrachtet werden. GROSS schließt daraus, daß der Malignitätsgrad eines Mammatumors unter Umständen aus dem Gchr.befund abgelesen werden könne.

REGELE u. Mitarb. [43] stellen ebenfalls eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate der gchr.positiven Karzinome fest. Ihre Untersuchungen betreffen fast ausschließlich ovariectomierte Patientinnen. So folgern sie, daß gchr.negative Karzinome ihre Hormonabhängigkeit verloren hätten, auf die Ovariectomie nicht reagierten und deshalb früher zum Tod der Patientin führten. In einer neuen Arbeit [42] weist REGELE wieder darauf hin, daß mit Androgen behandelte oder ovariectomierte Frauen mit gchr.negativen Mammakarzinomen früher sterben als solche mit -positiven Karzinomen (nach 5 Jahren 34% überlebende negative und 70% überlebende positive Karzinome).

Nach einer Zusammenstellung von nicht-hormonbehandelten Fällen (A. BOHLE, zit. bei REGELE [42]) soll die 5-Jahres-Überlebenszeit für beide Tumorarten gleich sein, nämlich 60 bzw. 57%. REGELE schließt daraus, daß die Hormonbehandlung die Überlebenszeit der gchr.positiven Karzinome nicht verbessert, wohl aber die der -negativen verschlechtert.

Im amerikanischen Schrifttum findet sich schließlich eine Arbeit von WACKER und MILES [53]. Diese finden ebenfalls eine längere Überlebenszeit bei Fällen von Mammakarzinomen mit gchr.positiven Kernen.unabhängig von einer Hormontherapie. Die Unterschiede zwischen gchr.positiven und -negativen sind bei den untersuchten Fällen signifikant, ebenso für die Fälle mit Lymphknotenmetastasen bei der Operation, nicht aber für die Fälle ohne Lymphknotenmetastasen.

Unsere Ergebnisse zeigen ganz entsprechende Unterschiede in der Überlebenszeit der gchr.positiven und -negativen Karzinome wie bei REGELE, obwohl sich unter den 80 über 5 Jahre kontrollierten Fällen nur 7 ovariectomisierte finden und diese über alle Geschlechtschromatingruppen verteilt sind. Das heißt, daß die gchr.positiven Karzinome ganz unabhängig von jeder Hormontherapie eine längere Überlebenszeit haben, also primär weniger maligne sind.

Diesem Resultat tritt die Behauptung von A. BOHLE, der auf Grund von 376 zusammengestellten Fällen behauptet, die Lebenserwartung von gchr.-positiven und -negativen Karzinomen sei gleich, kraß entgegen. Dieser scheinbare Widerspruch ist durch die *Verschiedenheit der Geschlechtschromatindiagnose* bedingt.

Alle Autoren, welche bisher über den klinischen Verlauf von Mammakarzinomen in Abhängigkeit des Gchr.befundes Arbeiten veröffentlicht haben, stützten sich auf Untersuchungen an histologischen, meistens HE-gefärbten Schnitten, und bezeichneten als gchr.positiv jeden Tumor, der Sex-bodies in seinen Zellkernen aufwies, unabhängig ob einen oder mehrere. Außerdem ist die Erkennung mehrerer Heterochromatinkörperchen selbst dadurch erschwert, daß in einem Schnittpräparat nie der ganze Zellkern zur Untersuchung vorliegt. Auch die Beschränkung der Gchr.diagnose auf membranständige Heterochromatinkörperchen hat zur Folge, daß Kerne mit 2 und mehr solcher Körperchen als einfach positiv registriert werden. Nun haben die DNA-Messungen von KALLENBERGER eindeutig gezeigt, daß Karzinome mit 2 und mehr Gchr.körperchen enthaltenden Kernen Tumoren mit aneuploiden, hochploiden Zellen sind. Diese Karzinome und solche mit derartigen Regionen sind bei unserm Material in einer separaten Gruppe (IV) eingeteilt und haben eine noch schlechtere 5-Jahres-Überlebenszeit als die gchr.negativen Karzinome.

Fassen wir die Gruppen I und IV, die zwar beide gchr.positive Zellkerne enthalten, aber in bezug auf ihren Ploidiegrad völlig verschieden sind, zusammen, so überleben nach 5 Jahren 42,6% der Patientinnen gegenüber

35,3% in der Gruppe III der gchr.negativen. Dadurch wird der Unterschied in der Lebenserwartung zwischen diesen uneinheitlichen „gchr.positiven“ Karzinomen und den negativen verwischt.

Die Differenz zwischen der mittleren Überlebenszeit der gchr.positiven Karzinome einerseits und der heterochromatinreichen allein als auch zusammen mit den gchr.negativen andererseits ist signifikant. Der Wert beim Vergleich zu den -negativen Karzinomen allein ist an der Grenze der Signifikanz. Es besteht keine Signifikanz bei der gesonderten Betrachtung der Karzinome ohne regionalen Lymphknotenmetastasen bei der Operation; trotz der kleineren Zahl der Fälle bei den Karzinomen mit regionalen Lymphknotenmetastasen sind die Differenzen der mittleren Überlebenszeit je nach Gchr.befund hingegen signifikant.

Mit anderen Worten heißt das, daß die Prognose eines Mammakarzinoms nicht durch den Gchr.befund beeinflußt wird, solange der Tumor zur Operation gelangt, bevor er regionale Ableger gebildet hat. Hat er aber bis zur Operation schon zu regionalen Lymphknotenmetastasen geführt, so beeinflußt der cytologische Differenzierungsgrad, wie er sich im Gchr.befund äußert, die Prognose entscheidend.

Zur Beantwortung der Frage, ob die durch den histologischen Befund gegebene Prognose durch die Gchr.diagnose beeinflußt wird, ist in unserem Krankengut nur die Gruppe der undifferenzierten Karzinome groß genug: 11 undifferenzierte gchr.positive Karzinome mit Lymphknotenmetastasen bei der Operation haben eine durchschnittliche Überlebenszeit von 59,1 Monaten, verglichen mit 18 gchr.negativen und heterochromatinreichen, histologisch undifferenzierten Karzinomen mit einer mittleren Überlebenszeit von 30,9 Monaten. Diese Differenz ist statistisch signifikant.

Damit ist klar, daß *ein histologisch undifferenziertes Karzinom mit gut differenzierten Zellen eine bessere Prognose hat als ein histologisch und cytologisch undifferenzierter Tumor. Die Geschlechtschromatindiagnose bietet auf Grund dieser Ergebnisse eine Möglichkeit, die histologische Diagnose zu verfeinern.*

4. Gewisse Autoren betonen immer wieder, daß metastasierende, gchr.-positive Karzinome auf eine Behandlung mit männlichen Hormonen besser ansprechen als -negative. Die Therapie besteht dabei in der Kastration durch operative oder radiologische Ausschaltung beider Ovarien, in der Zufuhr von Androgenen oder in der Kombination von beiden.

Unter unseren 80 Fällen mit einer Beobachtungszeit von mehr als 5 Jahren fanden sich lediglich 7 kastrierte Frauen, in gleichmäßiger Verteilung über alle vier Gchr.gruppen. Unterschiede in der Überlebenszeit dieser 80 Patientinnen sind also sicher nicht durch die Hormonbehandlung bedingt.

Setzt man nun voraus, daß die gchr.positiven Karzinome nur darum eine bessere Prognose haben, weil sie auf eine Androgentherapie ansprechen, so

müßte man von gchr.positiven Karzinomen bei Patientinnen vor der Menopause die gleiche schlechte Prognose erwarten wie von gchr.negativen; auch müßte die Prognose der gchr.positiven Karzinome bei Patientinnen 5 Jahre und mehr nach der Menopause besser sein als bei Patientinnen vor der Menopause. Dies ist nicht der Fall, wie auch folgende Zusammenstellung zeigt:

Mittlere Überlebenszeit in Monaten

	Gchr.pos. Ka.		Gchr.neg. und heterochr.reiche Ka.	
	alle Pat.	Pat. mit Lkm.	alle Pat.	Pat. mit Lkm.
Vor der Menopause	60,7	61,8	47,1	38,3
5 J. nach Menopause	57,4	61,9	41,4	41,0

* Lkm. = Lymphknotenmetastasen.

Nach unseren Ergebnissen müssen wir annehmen, daß Patientinnen mit gchr.positiven Mammakarzinomen deshalb länger überleben, weil ihre Tumoren primär weniger maligne sind und primär langsamer wachsen und metastasieren. *Der manchmal günstige Einfluß einer Hormontherapie – auch mit Östrogenen – scheint vom Geschlechtschromatinbefund unabhängig zu sein.*

Eine weitere Abklärung dieses Problems sollte allerdings angesichts des noch kleinen Materials angestrebt werden. Es wäre wünschenswert, im Rahmen einer prospektiven Untersuchungsserie Grad und Dauer von Remissionen nach einer Hormonbehandlung bei histologisch und cytologisch einheitlich durchdiagnostizierten Mammakarzinomen zu registrieren und zu vergleichen.

Zusammenfassung

An Hand von 190 auf Geschlechtschromatin untersuchten Fällen von Mammakarzinom, welche in die vier von A. KALLENBERGER definierten Geschlechtschromatingruppen eingeteilt sind, wird gezeigt, daß die Überlebenschance bei nahezu gleicher Therapie und Berücksichtigung der histologischen Diagnose, des Lymphknotenbefalls bei der Operation und der Ovarialfunktion der Patientin mit statistischer Signifikanz verschieden ist. Eine hormonelle Therapie hat darauf keinen Einfluß. Wesentlich ist jedoch die Unterscheidung zwischen den einfach geschlechtschromatinpositiven, diploiden, prognostisch günstigen Karzinomen und den mehrfachpositiven, heterochromatinreichen, tetraploiden Karzinomen, die eine gleich schlechte Prognose zeigen wie die geschlechtschromatinnegativen. Der Geschlechtschromatinbefund ist ein Indiz für den cytologischen Differenzierungsgrad

eines Mammatumors; er ist vom histologischen Befund unabhängig, ergänzt diesen aber in prognostischer Hinsicht.

Résumé

L'étude de 190 cas d'épithéliomas du sein, classés dans les quatre groupes de sexe-chromatine décrits par A. KALLENBERGER, montre que la survie est différente selon les groupes, et ceci indépendamment du traitement, du diagnostic histologique, de la présence de métastases régionales ou de la fonction génitale de la patiente. Le traitement aux hormones n'y exerce pas d'influence. Il est toutefois nécessaire de bien distinguer entre les épithéliomas présentant un seul sex-body, diploïdes, relativement bénins, et ceux avec plusieurs corpuscules hétérochromatiques, tétraploïdes, qui ont un pronostic aussi grave que ceux sans sexe-chromatine. La teneur des cellules en sexe-chromatine nous indique la différenciation cytologique d'un épithélioma du sein; elle nous donne un renseignement supplémentaire au diagnostic histologique quant au pronostic.

Summary

190 cases of breast cancer were classified in the four groups of sex chromatin defined by A. KALLENBERGER. The survival is different, with statistical significance, independently of the therapy, the histological diagnosis, tumor grade at operation and of time of menopause. Hormonal treatment have no influence upon this fact. However, it is important to distinguish well between sex chromatin-positive carcinomas containing diploid nuclei with one sex body, and tumors with high incidence of large, near-tetraploid nuclei with two or more sex bodies, which show a prognosis as bad as sex chromatin-negative tumors. The loss of nuclei with one sex body is a sign of cellular dedifferentiation. Independently of histological diagnosis, sex chromatin incidence gives us additional indications about prognosis.

Ich danke den Vorstehern der zahlreichen Kliniken, welche mir Einblick in ihre Krankengeschichtenarchive und Nachsorgekarteien ermöglicht haben, insbesondere den Herren Proff. R. NISSEN, F. KOLLER und H. LUDWIG (Bürgerspital Basel), Prof. TH. KOLLER (Frauenspital Basel), PD. Dr. A. L. MEIER (Claraspital Basel), Dr. C. F. GEIGY (Diakonissenspital Riehen), Proff. R. WENNER und H. WILLENEGGER (Kantonsspital Liestal), ferner den Herren Proff. G. WOLF-HEIDEGGER und H. KLINGER (Anatomisches Institut Basel) für das Überlassen der ersten 100 Präparate aus den Jahren 1958–1960, ganz besonders aber Frau Dr. A. KALLENBERGER, unter deren Leitung diese Arbeit entstanden ist. Für die Nachkontrolle der Patientinnen haben mir viele praktizierende Ärzte aus der ganzen Schweiz geholfen, denen ich kollektiv ebenfalls danke.

1. VON ALBERTINI H.: Histologische Geschwulstdiagnostik. Georg Thieme, Stuttgart 1955. – 2. ATKIN N. B.: Acta Un. int. Cancr. 16, 41 (1960). – 3. ATKIN N. B.: Wien.

- klin. Wschr. 76, 859 (1964). – 4. ATKIN N. B. und RICHARDS B. M.: Brit. med. J. 1962/II, 1945. – 5. BACIC V.: Wien. klin. Wschr. 76, 873 (1964). – 6. BARR M. L. und BERTRAM E. G.: Nature (Lond.) 163, 676 (1949). – 7. BARR M. L. und MOORE K. L.: Canad. Cancer Conf. 2, 3 (1957). – 8. BAUMGARTNER H. und STAMM H.: Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 27, 60 (1966). – 9. BLÜMEL G., TURCIC G., REGELE H. und VAGACS H.: Wien. klin. Wschr. 75, 41 (1963). – 10. DI PIETRO S. und SALVADORI B.: Tumori 52, 17 (1966). – 11. EHLERS P. N., NURI M. und HOCHBERG C.: Wien. klin. Wschr. 76, 870 (1964). – 12. FAIRGRIEVE J.: Surg. Gynec. Obstet. 120, 120 (1965). – 13. FIERZ U. und HEDINGER C.: Klin. Wschr. 44, 375 (1966). – 14. FOOTE F. M., EISENBERG M. H. und HONEYMAN M. B.: Cancer (Philad.) 19, 1573 (1966). – 15. FRITZ H.: Acta Un. int. Cancr. 12, 623 (1956). – 16. GRAF R.: Med. Klin. 45, 000 (1958). – 17. GRAF R. und MARZOLI G. P.: Bruns' Beitr. klin. Chir. 202, 243 (1961). – 18. GROPP H., HEIN B. und WOLF U.: Z. Krebsforsch. 68, 123 (1966). – 19. GROPP H., WOLF U. und PERA F.: Dtsch. med. Wschr. 90, 637 (1965). – 20. GROSS F., MAHRINGER W., TREBBIN H. und BOHLE A.: Dtsch. med. Wschr. 89, 1215 (1964). – 21. HIENZ H. A.: Wien. klin. Wschr. 76, 862 (1964). – 22. HIENZ H. A. und EHLERS P. N.: Klin. Wschr. 35, 985 (1957). – 23. HUBBARD T. B.: Surgery 34, 706 (1953). – 24. KALLENBERGER A.: Wien. klin. Wschr. 76, 873 (1964). – 25. KALLENBERGER A.: Schweiz. med. Wschr. 94, 1450 (1964). – 26. KALLENBERGER A., HAGMANN A., MEIER-RUGE W. und DESCOEUDRES C.: Schweiz. med. Wschr. 97, 678 (1967). – 27. KALLENBERGER A. und WENNER R.: Schweiz. med. Wschr. 96, 80 (1966). – 28. KIMEL V. M.: Cancer (Philad.) 10, 922 (1957). – 29. KLINGER H. P. und SCHWARZACHER H. G.: Nature (Lond.) 181, 1150 (1958). – 30. KLINGER H. P. und SCHWARZACHER H. G.: J. biophys. biochem. Cytol. 8, 345 (1960). – 31. LEWISON E. F., MONTAGUE A. C. und KULLER L.: Cancer (Philad.) 19, 1359 (1966). – 32. LYON M. F.: Nature (Lond.) 190, 372 (1961). – 33. MÖBIUS G. und KONRATH M.: Zbl. Chir. 86, 503 (1961). – 34. MÖBIUS G. und WITTSTOCK G.: Frankf. Z. Path. 74, 659 (1965). – 35. MOORE K. L. (ed.): The sex chromatin. W. B. Saunders Co., Philadelphia 1966. – 36. MOORE K. L. und BARR M. L.: Brit. J. Cancer 11, 384 (1957). – 37. MOORE S. W. und LEWIS R. J.: Surg. Gynec. Obstet. 119, 1253 (1964). – 38. NACHTSHEIM H.: Probleme der Krebsbekämpfung II, Berlin 1965, S. 114. – 39. NOWAKOWSKI H.: Dtsch. med. Wschr. 90, 2291 (1965). – 40. NOWAKOWSKI H. und RUHSTRAT K.: Dtsch. med. Wschr. 91, 1775 (1966). – 41. PAPADRIANOS E., COOLEY E. und HAGENSEN C. D.: Ann. Surg. 161, 189 (1965). – 42. REGELE H.: Wien. klin. Wschr. 78, 363 (1966). – 43. REGELE H., KAUFMANN F., VERDERHER W. und WASL H.: Wien. klin. Wschr. 76, 871 (1964). – 44. REICH T.: Idee und Praxis der medizinischen Statistik. Huber, Bern 1964. – 45. REITALU J.: Acta Genet. med. (Roma) 6, 393 (1957). – 46. REITALU J.: Hereditas (Lund) 44, 488 (1958). – 47. ROBBINS G. F. und BERG J. W.: Cancer (Philad.) 17, 1501 (1964). – 48. RUEF J. und EHLERS P. N.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 294, 483 (1960). – 49. VON SEEBACH H. B. und MÜLLER H.-A.: Z. Krebsforsch. 68, 25 (1966). – 50. STUDER H. und DOLDER M.: Schweiz. med. Wschr. 96, 250 (1966). – 51. TAVARES A. S.: J. Path. Bact. 74, 25 (1957). – 52. TAVARES A. S.: Médico (Porto) 7, 8 (1958). – 53. WACKER B. und MILES C. P.: Cancer (Philad.) 19, 1651 (1966). – 54. WANKE R., GRAF R. und MARZOLI G. P.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 295, 96 (1960). – 55. WENNER R., KALLENBERGER A. und MEIER-RUGE W.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 26, 765 (1966). – 56. WERTHEMANN A. A.: Helv. chir. Acta 28, 240 (1961). – 57. ZANELLA E., PERACCHIA A. und CHIAMPLO L.: Arch. Sci. med. 108, 303 (1959).

